粤北地区不明原因婴儿黄疸与基因变异的相关性研究[1]

高芳建[1] 黎舒妍[1] 陈亚丽[2] 周彦廷[1] 邱建武[1, 2*]
1 广东医科大学粤北人民医院新生儿科 广东韶关 512026
2 广东省危重新生儿（粤北）救治中心 广东韶关 512026

【摘要】目的 探讨粤北地区不明原因婴儿黄疸的遗传因素，并评估黄疸相关基因检测的重要性。**方法** 选取 2022 年 1 月至 2024 年 7 月粤北人民医院新生儿科、儿科就诊的不明原因黄疸婴儿作为研究对象，通过基于目的基因捕获的高通量测序技术，对 161 个黄疸相关基因的外显子区域进行检测，并对检测结果进行统计分析。**结果** 共有 56 例不明原因婴儿黄疸患儿纳入研究，其中 28 例（50%）检出阳性结果，涉及 6 种疾病，Gilbert 综合征 7 例（12.5%），钠牛磺胆酸共转运多肽缺陷病 8 例（14.2%），葡萄糖-6-磷酸脱氢酶缺乏症 4 例（7.1%），Gilbert 综合征合并葡萄糖-6-磷酸脱氢酶缺乏症 4 例（7.1%），Citrin 缺乏症合并葡萄糖-6-磷酸脱氢酶缺乏症 1 例（1.8%），Dubin-Johnson 综合征合并高胆红素血症 Rotor 型 1 例（1.8%），钠牛磺胆酸共转运多肽缺陷病合并葡萄糖-6-磷酸脱氢酶缺乏症 2 例（3.6%），钠牛磺胆酸共转运多肽缺陷病合并 Gilbert 综合征 1 例（1.8%）。在 56 例患儿中，有 55 例（98.2%）携带 1 个或多个基因变异位点，仅 1 例（1.8%）未检出变异位点。5 个高频变异位点为 *UGT1A1* 基因 c.211G>A 和 c.-53-52TA[8]位点，*G6PD* 基因 c.1376G>T、c.871G>A 和 c.1388G>A 位点，*SLC10A1* 基因 c. 800C>T 位点。**结论** 遗传因素是粤北地区不明原因婴儿黄疸发病的重要因素，常见致病基因是 *UGT1A1* 基因、*G6PD* 基因、*SLC10A1* 基因，且存在人群高频携带位点，对不明原因黄疸婴儿进行基因检测具有重要临床意义。

【关键词】 新生儿；婴儿；黄疸；高胆红素血症；基因
【中国图书分类号】R722.17, R722.11 **【文献标识码】**A

Study on the correlation between unexplained infant jaundice and genetic variants in northern Guangdong Province

Gao Fangjian[1], Li Shuyan[1], Chen Yali[2], Zhou Yanting[1], Qiu Jianwu[1, 2*].
1 Department of Neonatology, Yuebei People's Hospital, Guangdong Medical University, Shaoguan, Guangdong 512026
2 Guangdong Province Critical Newborn Rescue Center(North Guangdong), Shaoguan, Guangdong 512026
*Correspondence author:** Qiu Jianwu, Email: qiujianwu@yeah.net

Fund program: Shaoguan Science and Technology Plan Project (210805164531956); Scientific Research Project of Shaoguan Health Commission (Y21062)

【Abstract】 Objective To explore genetic profile of unexplained infant jaundice with unknown etiology in northern Guangdong Province and assess the importance of jaundice-related gene screening. **Methods** Infants jaundice with unknown etiology attending the neonatology and pediatrics departments of Yuebei People's Hospital from January 2022 to July 2024 were selected as the subjects of this study. The exon regions of 161 jaundice-related genes were detected by targeted capture and high-throughput

---

1 **基金项目：**韶关市科技计划项目（210805164531956）；韶关市卫生健康科研项目（Y21062)
第一作者：高芳建（1998-），男，住院医师，在读硕士，研究方向：新生儿遗传性疾病。
*通信作者：邱建武，主任医师，硕士生导师，Email：qiujianwu@yeah.net

sequencing technology, and the results were statistically analyzed. **Results** A total of 56 infants were included in the study, among which 28 cases (50%) showed positive results, involving 6 diseases: Gilbert syndrome in 7 cases (12.5%), sodium taurocholate co-transporting polypeptide (NTCP) deficiency in 8 cases (14.2%), glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD) deficiency in 4 cases (7.1%), combined Gilbert syndrome and G6PD deficiency in 4 cases (7.1%), citrin deficiency combined with G6PD deficiency in 1 case (1.8%), Dubin-Johnson syndrome combined with Rotor syndrome in 1 case (1.8%), NTCP deficiency combined with G6PD deficiency in 2 cases (3.6%), and NTCP deficiency combined with Gilbert syndrome in 1 case (1.8%). Among the 56 infants, 55 cases (98.2%) carried one or more gene mutation sites, with only 1 case (1.8%) showing no mutation sites. Five high - frequency mutation sites were the *UGT1A1* gene c.211G>A and c.-53-52TA[8] sites, *G6PD* gene c.1376G>T, c.871G>A, and c.1388G>A sites, and the *SLC10A1* gene c.800C>T site. **Conclusion** Genetic factors are significant contributors to the development of infant jaundice with unknown etiology in northern Guangdong. Common pathogenic genes include the *UGT1A1* gene, *G6PD* gene, and *SLC10A1* gene, with high - frequency mutation sites present in the population. Conducting genetic screening for infants jaundice with unknown etiology has important clinical significance.
【Keywords】 Neonate; Infant; Jaundice; Hyperbilirubinemia; Gene

黄疸是新生儿期常见的临床问题，表现为血清胆红素水平异常升高。据估计，超过 80%的新生儿在出生后的第一周内会出现肉眼可见的黄疸，其中约 10%需要医疗干预[1]。高胆红素血症不仅影响新生儿的短期健康，还可能对其长期神经发育产生影响，尤其是当血清胆红素水平超过一定阈值时，可能导致胆红素脑病等严重并发症。持续不退的高胆红素血症对机体免疫等各方面都会产生一定的影响[2]。高胆红素血症的发生机制涉及多种因素，其中就包括遗传因素[3]，以往的文献多数都对单一种黄疸遗传性疾病进行研究，对 100 多个黄疸基因同时研究的并不多。

本研究通过二代测序技术对粤北地区不明原因的黄疸患儿进行 161 个黄疸相关基因检测，了解本地区婴儿黄疸的遗传因素及相关基因的变异位点情况，为黄疸患儿进行基因筛查提供一定理论依据。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选择 2022 年 1 月至 2024 年 7 月粤北人民医院新生儿科、儿科就诊的不明原因黄疸婴儿进行研究。入选标准：（1）患儿年龄：0-1 岁；（2）符合婴儿黄疸诊断标准：新生儿期根据美国新生儿小时胆红素曲线图[1]；黄疸长期（足月儿超过 2 周，早产儿超过 4 周）不退或黄疸反复，疗效不佳，伴有持续性高胆红素血症；有黄疸不良家族史， 如换血、胆红素脑病等。（3）家长自愿同意完成黄疸相关基因检测。排除标准：感染性疾病、母婴血型不合溶血病或其他明确病因引起的黄疸。本研究获得粤北人民医院伦理委员会批准（批准号：KY-2022-018），患儿家长均签署知情同意书。

1.2 研究方法

1.2.1 黄疸基因的选择

通过查询文献及专家论证，共纳入 200 余种黄疸相关遗传性疾病的 161 个基因，疾病包含所有黄疸为主要表现和黄疸为次要表现的疾病，检测基因主要包括 *SLC10A1*、*UGT1A1*、*G6PD*、*SPTA1*、*PIEZO1*、*ATP7B*、*MYO5B*、*SMPD1*、*ABCC2*、*CFTR*、*SLC25A13*、*SLCO1B1*、*AGL*、*EPB41*、*HBB*、*NEK8*、*NOTCH2*、*SPTB* 等基因。

1.2.2 基因测序

使用高通量测法，测序深度 200×以上，EDTA 抗凝管采集患儿及父母外周血各 2 ml，提取基因组 DNA、基因组打断、文库构建及捕获测序、结果分析、通过 Sanger 测序对高通量测序阳性位点的变异、短片段缺失或插入进行进一步分析家系验证。根据 ACMG 指南[4]，进行结果解读，做出变异致病性的判断。

1.3 统计学处理方法

应用 SPSS 22.0 软件包对数据进行分析。计量数据资料用均数±标准差表示，正态分布计量资料采用 t 检验；非正态分布计量资料采用秩和检验。计数资料用例数、百分比表示，分析采用χ^2检验。$P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 一般结果

共有 56 例不明原因黄疸患儿纳入本研究，男 36 例（64.2%），女 20 例（35.7%），年龄最大者为 236 天，最小者为 2 天，中位数为 40.50(23.75，60.75）天。

2.2 基因检测结果阳性患儿的疾病情况

56 例患儿中，确诊为遗传性疾病 28 例（50%），其中男 18 人（64.2%），女 10 人（35.7%），男性的阳性率要明显高于女性，统计学有差异（$P<0.01$）。阳性患儿包含 6 种疾病，Gilbert 综合征（Gilbert syndrome, GS）7 例（12.5%），葡萄糖-6-磷酸脱氢酶（Glucose-6-phosphate dehydrogenase, G6PD）缺乏症 4 例（7.1%），钠牛磺胆酸共转运多肽（sodium-taurocholate cotransporting polypeptide，NTCP）缺陷病 8 例（14.2%），Gilbert 综合征合并 G6PD 缺乏症 4 例（7.1%），Citrin 缺乏症合并 G6PD 缺乏症 1 例（1.8%），Dubin-Johnson 综合征合并高胆红素血症 Rotor 型 1 例（1.8%），NTCP 缺陷病合并葡萄糖-6-磷酸脱氢酶缺乏症 2 例（3.6%），NTCP 缺陷病合并 Gilbert 综合征 1 例（1.8%）。

阳性患儿年龄 40.5(16.25,65.5)天，阴性患儿年龄 40.5(27.75,59.25)天，两组比较（$z=0.802$, $p=0.541$）无统计学差异。

2.3 基因变异携带情况分析

55 例（98.2%）携带 1 个或多个基因变异位点，仅 1 例（1.8%）未检出基因变异位点。161 个检测基因中发现了 96 个基因存在变异，其中 *UGT1A1* 基因检测出 c.211G>A、c.-53_-52TA[8]、c.1046C>T、c.1091C>T、c.686C>A 五种变异（总体携带率 40.2%），*SLC10A1* 基因检测出 c.800C>T、c.263T>C、c.682_683del 三种变异（总体携带率 25.0%），*G6PD* 基因检测出 c.1376G>T、c.871G>A、c.1388G>A、c.1478G>A、c.95A>G 五种变异（总体携带率 10.7%）。

高频变异位点（携带率>1%）有 6 个，分别为 *UGT1A1* 基因 c.211G>A 和 c.-53-52TA[8] 位点，*SLC10A1* 基因 c. 800C>T 位点，*G6PD* 基因 c.1376G>T、c.871G>A 和 c.1388G>A 位点，见表 1。

表 1　56 例患儿基因检测高频变异位点及携带率

基因	变异位点	氨基酸变化	检出数	携带率（%）
UGT1A1	c.211G>A	p.Gly71Arg	35	31.25
UGT1A1	c.-53_-52TA[8]		7	6.25
SLC10A1	c.800C>T	p.Ser267Phe	26	23.21
G6PD	c.1376G>T	p.Arg45Leu	5	4.46
G6PD	c.871G>A	p.Val291Met	3	2.68
G6PD	c.1388G>A	p.Arg463His	2	1.79

讨 论

黄疸的危害，最主要是胆红素的神经毒性作用，这是一个极复杂且严重的问题，可以导致胆红素脑病的发生，也可以发生胆红素诱导的神经功能障碍（bilirubin-induced neurologic dysfunction，BIND）[5]。

婴儿黄疸的病因及黄疸消退延迟因素复杂多样，涉及生理、遗传、环境及喂养等多个因素，也可能与气温、降雨量、大气压、云度、日照时间等气候因素相关[6]。遗传性疾病和胆红素代谢相关基因变异[7]，都可以引起胆红素增高，导致黄疸。遗传因素是黄疸发病的重要因素。对于不明原因的黄疸患儿，应考虑是否存在遗传因素的可能，尽早进行基因检测有助于临床进一步明确病因[8]。在本研究中，对于不明原因的黄疸患儿，有一半的患儿找到了引起黄疸的遗传学病因，高于广东省平均阳性率（42%）[8]。本研究中共检出 6 种黄疸相关性遗传病，常见的疾病主要有 Gilbert 综合征，G6PD 缺乏症，NTCP 缺陷病。

Gilbert 综合征是由唯一参与胆红素代谢的尿苷二磷酸葡糖醛酸基转移酶同工酶 1A1(uridine diphosphogluconurate glucuronosyltransferase 1A1, UGT1A1）活性降低，导致肝脏对胆红素的清除减少，血清胆红素水平升高[9]。*UGT1A1* 基因的变异可诱导 UGT1A1 酶活性不同程度的定量降低。c.211G>A（p.Gly71Arg）是在亚洲人群中，常见的功能降低性变异，其纯合突变可降至正常酶活性（32.2±1.6）%，杂合突变降至正常活性的（60.2±2.5）%[10]。*UGT1A1* 基因 c.211G>A 位点在粤北地区黄疸病人人群中的携带率为 31.25%，和广东省携带率[8]32.3%和日本病人中携带率[10]32.0%相当。TATA 盒的插入变异（c.-53_-52TA[8]）也是常见的功能降低性变异，这个致病性变异位于 *UGT1A1* 基因第 1 个外显子上游的启动子区，重复的碱基对降低了结合蛋白与 TATA 盒的亲和力，使基因表达减少，从而降低 UGT1A1 酶的活性。c.-53_-52TA[8]的纯合变异可使肝组织匀浆中 UGT1A1 酶活性降低了 52%，而杂合突变也可使其活性降低了 37%[11]。c.-53_-52TA[8]位点在粤北地区黄疸病人人群中的携带率为 6.25%，低于其他报道的 9.0%～16.0%[12]。由于酶活性降低，造成胆红素清除困难，引起黄疸消退延迟，在临床上一些杂合变异患儿也有黄疸消退慢的表现。BIND 也可能由 UGT1A1 酶活性降低，阻碍胆红素的代谢，导致未结合胆红素在血中的积聚，并最终穿越血脑屏障，沉积于基底神经节，进而引发神经损伤[13]。

NTCP 缺陷病是溶质载体家族 10 成员 1（Solute carrier family 10 member 1，*SLC10A1*）双等位基因变异导致的一种新的遗传性胆汁酸代谢病。2015 年 Vaz 等人[14]报告了第一位 NTCP 缺乏症患者，对此类患者的临床表现进行了描述。我们课题组[15]在 2017 年报道了年龄最小的 NTCP 缺陷病人，并提出了 NTCP）缺陷病会导致新生儿高胆红素血症，后续研究也证实 92.31% NTCP 缺乏症患者出现了新生儿的间接高胆红素血症，黄疸的消退时间也更长，高间接胆红素血症在出生后 2.5 个月恢复[16]。*SLC10A1* 基因 c.800C>T 为粤北地区的高频变异位点，黄疸患儿中的携带率为 23.21%，稍低于广东省的携带率[8]29.6%。

G6PD 缺乏症是一种 X 染色体不完全显性遗传的红细胞酶缺陷病，是新生儿病理性黄疸的重要原因，我们研究发现 *G6PD* 基因 c.1376G>T、c.871G>A、c.1388G>A 为高频位点，这和广东省高频位点[8]不一样，这可能粤北地区客家人比较多，c.1376G>T、c.1388G>A 为客家人高频变异位点[17]。

本研究有 9 例患儿是两种遗传性黄疸疾病同时存在，多种合并可能使得黄疸消退更为困难。本研究还发现男性患儿要明显多于女性患儿，也有研究表明，男性新生儿发生黄疸的概率高于女性新生儿，这可能与性别相关的生理差异有关，但是具体机制尚不明确[18]。

综上所述，本项目利用二代测序技术对粤北地区不明原因黄疸婴儿进行了黄疸相关基因的检测。研究结果揭示，遗传因素在粤北地区婴儿不明原因黄疸的发病中扮演了关键角色。常见的致病基因包括 *UGT1A1* 基因、*G6PD* 基因以及 *SLC10A1* 基因，并且这些基因存在人

群中的高频携带位点。因此，对不明原因的黄疸婴儿实施基因检测，在临床实践中具有显著的重要性。

参考文献

[1]Bhutani VK, Johnson L, Sivieri EM. Predictive ability of a predischarge hour-specific serum bilirubin for subsequent significant hyperbilirubinemia in healthy term and near-term newborns[J]. Pediatrics. 1999;103(1):6-14. doi: 10.1542/peds.103.1.6.

[2]邱建武,何敏,刁诗光.新生儿高胆红素血症对机体免疫功能影响的研究进展[J]. 医学综述, 2013, 19(20): 3670-3673. doi:10.3969/j.issn.1006-2084.2013.20.008.

[3]马贝贝，吴庆华. 遗传性胆红素代谢障碍性黄疸的临床表型及遗传学病因研究进展[J]. 中华医学遗传学杂志, 2023, 40(11):1436-1440. doi:10.3760/cma.j.cn511374-20210223-00150.

[4] Richards S, Aziz N, Bale S, et al. ACMG Laboratory Quality Assurance Committee Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology[J]. Genet Med, 2015, 17(5):405-424. doi: 10.1038/gim.2015.30.

[5]Karimzadeh P, Fallahi M, Kazemian M, et al. Bilirubin induced encephalopathy[J]. Iranian journal of child neurology, 2020, 14(1): 7-19.

[6]ITOVA T. Climatic factors and prolonged neonatal jaundice[J]. World Journal of Biology Pharmacy and Health Sciences, 2023, 16(1): 044-051.

[7]Creeden J F, Gordon D M, Stec D E, et al. Bilirubin as a metabolic hormone: the physiological relevance of low levels[J]. American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism, 2021, 320(2): E191-E207. doi: 10.1152/ajpendo.00405.2020.

[8]黎日保，古霞，吴国豪，等. 不明原因新生儿高胆红素血症 331 例遗传因素分析. 中华新生儿科杂志（中英文），2022，37(06):520-524. doi:10.3760/cma.j.issn.2096-2932.2022.06.008

[9]Skierka JM, Kotzer KE, Lagerstedt SA, et al. UGT1A1 genetic analysis as a diagnostic aid for individuals with unconjugated hyperbilirubinemia. J Pediatr 2013; 162(6):1146-1152. doi: 10.1016/j.jpeds.2012.11.042.

[10]Akaba K, Kimura T, Sasaki A, et al. Neonatal hyperbilirubinemia and mutation of the bilirubin uridine diphosphate-glucuronosyltransferase gene: a common missense mutation among Japanese, Koreans and Chinese[J]. IUBMB Life, 1998, 46(1): 21-26. doi: 10.1080/15216549800203512.

[11]Raijmakers M T, Jansen P L, Steegers E A, et al. Association of human liver bilirubin UDP-glucuronyltransferase activity with a polymorphism in the promoter region of the UGT1A1 gene[J]. Journal of hepatology, 2000, 33(3): 348-351. doi: 10.1016/s0168-8278(00)80268-8.

[12]谈钰培,钟丹妮,赵科,谢湘芝.不明原因新生儿高胆红素血症与 UGT1A1 基因突变的关系[J].广西医科大学学报,2022,39(5):809-814. doi:10.16190/j.cnki.45-1211/r.2022.05.021.

[13]Barateiro A, Chen S, Yueh M F, et al. Reduced myelination and increased glia reactivity resulting from severe neonatal hyperbilirubinemia[J]. Molecular pharmacology, 2016, 89(1): 84-93. doi: 10.1124/mol.115.098228.

[14]Vaz F M, Paulusma C C, Huidekoper H, et al. Sodium taurocholate cotransporting polypeptide (SLC10A1) deficiency: conjugated hypercholanemia without a clear clinical phenotype[J]. Hepatology, 2015, 61(1): 260-267. doi: 10.1002/hep.27240.

[15]Qiu J W, Deng M, Cheng Y, et al. Sodium taurocholate cotransporting polypeptide (NTCP) deficiency: Identification of a novel SLC10A1 mutation in two unrelated infants presenting with neonatal indirect hyperbilirubinemia and remarkable hypercholanemia[J]. Oncotarget, 2017, 8(63): 106598-106607. doi: 10.18632/oncotarget.22503.

[16]Deng L J, Ouyang W X, Liu R, et al. Clinical characterization of NTCP deficiency in paediatric patients: A

case-control study based on SLC10A1 genotyping analysis[J]. Liver International, 2021, 41(11): 2720-2728. doi: 10.1111/liv.15031.

[17]钟永红, 吴聪海, 陈桂兰, 等. 粤北地区新生儿 G6PD 缺乏症与病理性黄疸的相关性分析[J]. 中国优生与遗传杂志, 2016 (7): 73-74.

[18]Ayalew T, Molla A, Kefale B, et al. Factors associated with neonatal jaundice among neonates admitted at referral hospitals in northeast Ethiopia: a facility-based unmatched case-control study[J]. BMC Pregnancy and Childbirth, 2024, 24(1): 150. doi.org/10.1186/s12884-024-06352-y.